

Mann 1970

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE WIRKUNGSZEIT UND DEN WIRKUNGSGRAD
VON BUPIVACAIN UND ETIDOCAIN BEI PERIDURALANAESTHESIEN

JOST W. GITSCHMANN

1976

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
des Zweckverbandes Stadt- und Kreiskrankenhaus
Minden/Westfalen
(Chefarzt: Professor Dr. H. Nolte)

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE WIRKUNGSZEIT UND DEN WIRKUNGSGRAD
VON BUPIVACAIN UND ETIDOCAIN BEI PERIDURALANAESTHESIEN

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von

JOST W. GITSCHMANN

aus Freiberg/Sachsen

Fachbereichsdekan:

Professor Dr. R. Wolf

Referent:

Professor Dr. H. Nolte

Korreferent:

Professor Dr. M. Halmagyi

Tag der mündlichen Prüfung:

2.6.1976

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLEN 1 · RUF 06132 / 57 11



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Zweck der vorliegenden Arbeit	1
II. Chemie und Pharmakologie von Bupivacain und Etidocain	2
III. Wirkungs- und Toxizitätsvergleiche	3
IV. Bisherige klinische Erfahrung mit Bupivacain und Etidocain	4
V. Ablauf, Wirkungsweise sowie Wirkungsgrad während einer Peridural-Anaesthesie	5
VI. Methodik	6
VII. Versuchsablauf	8
VIII. Ergebnisse	10
IX. Beobachtete Nebenwirkungen und Komplikationen	15
X. Diskussion	16
XI. Zusammenfassung	18
XII. Literaturverzeichnis	19
XIII. Anhang	21



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. ZWECK DER VORLIEGENDEN ARBEIT

Das neue Lokalanaesthetikum Etidocain wird demnächst in Deutschland registriert werden. Nach den Angaben des Herstellers⁺ sind Bupivacain 0,5 % und Etidocain 1,0 % klinisch äquipotent. In einer doppelten Blindstudie mit randomisiertem Code werden beide Substanzen verglichen. Bei 30 Patienten, die in Periduralanaesthesie zur Operation kommen, soll versucht werden, die Geschwindigkeit der Ausbreitung und den Grad der sensiblen und motorischen Blockierung festzustellen. Eventuelle Unterschiede in der Wirkung zwischen den beiden Lokalanaesthetika sollen beschrieben werden.

⁺ Astra Chemicals Södertälje (Schweden)

II. CHEMIE UND PHARMAKOLOGIE VON BUPIVACAIN UND ETIDOCAIN

Das 1957 von AF EKENSTAM synthetisierte Lokalanaesthetikum Bupivacain ist chemisch L-n-Butyl-DL-piperidin-2-Carbonsäure-2,6-dimethylanilid. Seine Wirksamkeit ist im Vergleich zum Procain sechzehn mal und seine Toxizität acht mal größer (2, 3). Je nach der Applikationsart, z.B. peridural oder perineural, besitzt Bupivacain eine Wirkungszeit, die zwischen 6 und 12 Stunden dauert. Das Hydrochlorid, das ein Molekulargewicht von 324,9 besitzt, ist gut wasserlöslich und kann wiederholt autoklaviert werden. Die reine Base weist einen pH von 5,3 auf. Der pH der mit Adrenalin versetzten Base liegt bei 3,5. Bupivacain ist seit 8 Jahren in der Bundesrepublik zugelassen und wurde in mehr als 100 000 Fällen erfolgreich angewandt (20).

Etidocain, 2-N-äthylpropylamino-2-butyroxilid-hydrochlorid, ist ein langwirkendes Lokalanaesthetikum, das 1971 in den Vereinigten Staaten von TAKMAN et al. synthetisiert wurde. Etidocain weist chemisch, verglichen mit Lidocain, zusätzlich im Intermediärglied eine Äthylgruppe und an der hydrophilen Seitenkette eine Propylgruppe vor. Es ist wie Lidocain und Bupivacain ein Anilid und damit ein Lokalanaesthetikum vom Amid-Typ (Abb. 1). Etidocain hat als Hydrochlorid ein Molekulargewicht von 313. Das Salz bildet farblose Kristalle, die, wie alle amidartigen Lokalanaesthetika, leicht in Wasser löslich sind. Die reine 1,0% Lösung hat einen pH von 5,4, die der mit Adrenalin versetzten Base einen von 3,5. Die Lösungen können wiederholt hitzesterilisiert werden, ohne sich dabei zu zersetzen. Etidocain besitzt einen hohen Teilungsquotienten zwischen organischen Lösungsmitteln und Wasser. Dies weist darauf hin, daß die Substanz außerordentlich gut fettlöslich ist. So werden zum Beispiel Lidocain zu 55,0%, Bupivacain zu 84,0% und Etidocain zu 94,0% vorwiegend an Albumine im Plasma gebunden.

III. WIRKUNGS- UND TOXIZITÄTSVERGLEICHE

Eine lange Wirkungszeit ist beiden Lokalanästhetika gemeinsam. F. HENN und BRATT-SAND zeigten schon 1966 diese Eigenschaft für Bupivacain (2, 3). J. ADAMS et al. stellten 1972 ebensolche tierexperimentellen Studien mit Etidocain an (1). Verglichen mit Lidocain, dessen anaesthetische Potenz 1 ist, zeigen Bupivacain und Etidocain eine vierfache Wirkungsstärke. Die akuten Toxizitäten sind bei intravenöser Applikation gleich für die beiden letztgenannten Substanzen. Gewebsirritationen wurden bei beiden Lokalanästhetika in den Konzentrationen 0,25% - 0,75% von Bupivacain und 0,5% - 1,5% für Etidocain nach Periduralanaesthesien bei Ratten, Meerschweinchen, Hunden und Katzen nicht beobachtet. Auch mikroskopisch - anatomisch ließen sich bei beiden Anaesthetika in den genannten Konzentrationen keinerlei histotoxische Reaktionen nachweisen. An freiwilligen Versuchspersonen führte SCOTT pharmakokinetische Studien durch (21). Veränderungen des Elektroencephalogramms, der Herzfunktion und des Kreislaufs wurden untersucht. Außerdem sind kontinuierlich die Blutplasmaspiegel der Pharmaka bestimmt worden. Bei kontinuierlicher intravenöser Zufuhr von 1,0 mg/ml der Anaesthetika, bei einer Gesamtmenge von mehr als 100 mg, konnten, obwohl subjektive Zeichen der Intoxikation auftraten, keine objektiven ernsthaften Veränderungen von seiten des zentralen Nervensystems und des kardiovaskulären Systems beobachtet werden. Subjektive Zeichen der Intoxikation traten bei Plasmakonzentrationen von über 2,0 µg/ml auf. Wie LUND herausfand, wurden diese Konzentrationen bei Epiduralanaesthesien, selbst nach Dosen von 300 mg, nicht überschritten (17). SCOTTS Untersuchungen zeigten außerdem, daß die Wirkstoffkonzentration im venösen Plasma bei Etidocain schneller abfiel als die von Bupivacain (21). Methaemoglobinaemien wurden nach Verabreichung von Etidocain in keinem Falle beobachtet (10, 17).

IV. BISHERIGE KLINISCHE ERFAHRUNGEN

Da Bupivacain seit Jahren ein routinemäßig verwendetes Lokalanästhetikum in der Klinik darstellt, sei vor allem auf die in den Lehrbüchern bereits dargelegten Erfahrungen hingewiesen. Es handelt sich im deutschen Sprachraum um das Lehrbuch der "Anaesthesiologie, Reanimation und Intensivtherapie" von R. FREY, W. HÜGIN und O. MAYRHOFER und das Lehrbuch von H. KILLIAN und Mitarbeitern "Lokalanästhesie und Lokalanästhetika". Wegen der Fülle, der über Bupivacain vorliegenden Erfahrungsberichte, sei nur auf diese Lehrbücher verwiesen (16, 19).

Etidocain ist bisher für die klinische Anwendung nur in Belgien zugelassen und es findet sich in den meisten anderen Ländern noch im Stadium der Prüfung (klinische Prüfung an Patienten). Aus Deutschland liegen erste Veröffentlichungen seit 1974 vor (14, 18, 22). Sie werden durch Erfahrungsberichte aus dem Ausland ergänzt (4, 7, 8, 9, 17).

V. ABLAUF, WIRKUNGSWEISE SOWIE WIRKUNGSGRAD WÄHREND EINER PERIDURALANAESTHESIE

A. Die Latenzzeit umfaßt die Zeitdauer vom Augenblick der Injektion des Lokalanästhetikums in den Epiduralraum bis zum kompletten Eintritt und Ausbreitung der Nervenblockierung. Die klinischen Zeichen sind Abnahme bzw. Verlust der Schmerzempfindung und Abnahme bzw. Verlust der Muskelkraft. Die Latenzzeit endet, sobald keine weitere Ausbreitung der Analgesie und Zunahme der Intensität der motorischen Blockierung festzustellen ist.

B. Die Wirkungszeit ist die Periode voller anaesthetischer Wirkung und motorischen Blockade. Ihre Dauer wird abhängen von dem verwandten Lokalanästhetikum, seiner Konzentration, der injizierten Menge und von vasokonstriktorischen Zusätzen, wie z.B. dem Adrenalin. Die Wirkungszeit endet mit dem Beginn der Remission (Regression).

C. Die Regressionszeit ist klinisch der Zeitraum, der mit der Rückkehr erster Schmerzperzeptionen und motorischen Beweglichkeit in den blockierten Körperabschnitten beginnt und mit der vollen Wiederherstellung der Schmerzempfindung und Motorik endet.

D. Der Grad und die Ausbreitung einer Periduralanaesthesie hängen von mehreren Faktoren ab. Sie lassen sich in pharmakologische, anatomische, methodische und physiologische unterteilen. Analgesie und Motorblockade sowie deren Ausbreitung werden von der Konzentration, den pharmakologischen Eigenschaften und dem Diffusions- und Penetrationsvermögen des Lokalanästhetikums einerseits und der Größe und dem Grad der Myelinisation der zu blockierenden Nervenfasern andererseits (vegetativ, sensibel und motorisch) beeinflusst.

VI. METHODIK

Im doppelten Blindversuch und mit einem randomisierten Code werden Bupivacain 0,5% und Etidocain 1,0% verglichen. Beide lokalanaesthetischen Lösungen enthalten den Zusatz Adrenalin 1:200 000. An einem nach dem Operationsverfahren (Varizenextraktion) ausgewähltem Krankengut werden die Periduralanaesthesien durchgeführt. Geprüft werden die Latenz-, Wirkungs- und Regressionszeiten sowie Intensität und Ausbreitung der Analgesie und die Intensität der motorischen Blockade. Für die Untersuchung werden 30 erwachsene Patienten beiderlei Geschlechts ausgewählt. Das Durchschnittsalter in der Bupivacaingruppe (N = 16) beträgt 43,4 Jahre ($s: \pm 10,3$) und in der Etidocaingruppe (N = 14) 43,1 ($s: \pm 10,6$). Siehe auch Tabellen 1a + 2a.

Die durchschnittliche Größe der Patienten ist in beiden Gruppen 168 cm ($s: 8,20$). Im Körpergewicht sind beide Gruppen identisch (72,5 kg). Die Patienten sind frei von ernsthaften Vorerkrankungen (ASA Risikogruppe I und II). Am Nachmittag vor dem Operationstag wird anlässlich der Prämedikationsvisite der Patient über Ziel und Inhalt der Versuchsreihe aufgeklärt und sein mündliches Einverständnis eingeholt.

Die Prämedikation erfolgt standardisiert. Die Patienten erhalten altersentsprechende Dosen von Morphin und Hyoscin im Verhältnis 25 : 1. So wird einem 40-jährigen männlichen Patienten z.B. die Menge von 15,0 mg Morphin und 0,6 mg Hyoscin appliziert, bei gleichaltrigen weiblichen Patienten ist die Reduktion der Dosen um 1/3 angezeigt. Diese Prämedikation wird 90 Minuten präoperativ subcutan verabreicht.

Für die Periduralanaesthesie ist der lumbale Zugang zum Periduralraum der am häufigsten verwandte (11, 16, 12). Alle Periduralanaesthesien werden im Sitzen angelegt. Der Zwischenwirbelraum von L 3 / 4 ist zur Applikation des Lokalanaesthetikums vorgesehen.

Zum Auffinden der Punktionsstelle zieht man eine gedachte Linie von Beckenkamm zu Beckenkamm quer über den Rücken des Patienten. Genau in der Mittellinie kreuzt sie den dorsalen Querfortsatz des 4. Lendenwirbelkörpers (12). Es ist nun relativ einfach, den entsprechenden Zwischenwirbelraum oberhalb dieser Linie aufzufinden (Abb. 2). Nach der Perforation des Ligamentum flavum - kontrolliert durch das von SICCARD und FORESTIER (1922) beschriebenen Stempeldruckverfahren - wird eine Testdosis von 3 ml der Lokalanaesthesielösung innerhalb von 30 Sekunden injiziert. Nach weiteren 30 - 60 Sekunden erhalten die Patienten den Rest der Lösung. Die Gesamtmenge der Lösung ist

nach der Körpergröße wie folgt bemessen:

Körpergröße in cm	Menge des Lokalan- aesthetikums in ml
< 160	12
< 165	13
< 170	14
< 175	15
< 180	16
> 180	17 - 18

Diese Dosierung beim lumbalen Zugang zur Epiduralanaesthesie deckt sich mit der von BROMAGE empfohlenen (5, 6, 7, 8).

VII. DER VERSUCHSABLAUF

A. Die Prüfung der Analgesie und der Ausbreitung

Eine befriedigende objektive Methode zur Feststellung der Algesie und der Analgesie ist bis heute nicht vorhanden, hierauf weist auch R. JANZEN hin (15). Die Analgesie-Prüfung erfolgt mittels der Pinprick-Methode. Sie läßt für den klinischen Gebrauch eine genügend exakte Aussage über die Intensität und die Ausbreitung der Analgesie zu. Durch Nadelstiche in die Haut der entsprechenden Dermatome wird im Abstand von 2 Minuten, nach der Injektion des Lokalanästhetikums, der Beginn der Analgesie geprüft. Aus praktischen Gründen beginnt die Prüfung im unteren Abdominalbereich, etwa in Höhe der Hautsegmente D XI-XII, da hier erwartungsgemäß nach lumbaler Applikation der Periduralanästhesie die Analgesie zuerst einzutreten pflegt. Nach Anlage der Periduralanästhesie wird der oder die Patient(-in) aufgefordert anzugeben, ob der Stich als weniger unangenehm empfunden wird. Dieser Zustand wird als Hypalgesie bezeichnet. Äußert der Patient nur noch "Druck" oder "Berührung" zu verspüren, so ist die Analgesie eingetreten. Die Ausbreitung der Analgesie und die Wirkungszeit wird nach der von EKBLOM und WIDMAN schon 1966 beschriebenen Methode festgehalten (10) (Abb. 3).

B. Die Prüfung der Regression der Analgesie

In Abständen von 15 Min. wird die noch vorhandene Analgesie per Nadelstich geprüft. Zweckmäßigerweise verfährt man jetzt in cranio-caudaler Richtung. Es wird zwischen Beginn der Regression der Analgesie, Rückkehr der Algesie in 2 oberen Dermatomen, Regression bis auf 2 Dermatome und der kompletten Remission als der vollen Wiederherstellung der Schmerzempfindung unterschieden (Abb. 3).

C. Die Prüfung der motorischen Blockierung

Diese Untersuchung erfolgt in Anlehnung an die von BROMAGE empfohlene Methode. Sie schließt sich der jeweiligen Analgesieprüfung unmittelbar an. Im einzelnen wird die eingetretene Motorblockade wie folgt erfaßt:

Der Patient wird in Abständen von 2 Min. aufgefordert, jeweils ein Bein gestreckt zu heben und anschließend im Kniegelenk zu beugen. Gleichzeitig wird geprüft, ob eine Bewegungseinschränkung in den Sprunggelenken und den Zehen eingetreten ist (Abb. 4).

An dem Ausmaß der Bewegungseinschränkung wird entsprechend der folgenden Gradeinteilung die motorische Blockade bewertet:

GRAD 0	=	Keine Bewegungseinschränkung
GRAD I	=	Nur noch Kniebeugen möglich
GRAD II	=	Allein Fuß oder Zehen beweglich
GRAD III	=	Aufgehobene Beweglichkeit

VIII. ERGEBNISSE

A. Das Patientengut

In den zu untersuchenden Gruppen entfielen auf die beiden Pharmaka jeweils folgende Anzahl (n) von Patienten:

I. Bupivacain 0,5% n = 16

II. Etidocain 1,0% n = 14

(siehe auch Tab. 1a + 2a)

B. Volumenvergleiche der benötigten Lokalanästhetika-Mengen

Da bei Eingriffen an den unteren Extremitäten eine Anaesthesie bis zum X. Thorakalsegment ausreichend ist, wird eine Betäubung von 13 Dermatomen erforderlich. Um 13 Dermatome zu denervieren, waren gleiche Volumina der anaesthetischen Lösung erforderlich. Bezieht man die Volumina auf die Körpergröße oder auf das Gewicht des Patienten, so waren folgende Mengen notwendig:

Tabelle 1: Dosisvergleiche bezogen auf die Körpergröße oder das Körpergewicht

	ml (mg) / cm	ml (mg) / kg
I. Bupivacain 0,5%	0,09 (0,0045)	0,20 (1,0)
II. Etidocain 1,0%	0,09 (0,09)	0,21 (2,1)

Für die Klinik wichtig ist die von BROMAGE geforderte Angabe der erforderlichen Menge des Lokalanästhetikums pro Spinalsegment (5, 6). In dieser Untersuchung waren folgende Volumina der Lösung erforderlich:

I. Bupivacain 0,5 % 0,98 ml / Segment

II. Etidocain 1,0 % 1,02 ml / Segment

C. Die Analgesie

1. Für die Latenzzeiten der Analgesie ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen

Bupivacain und Etidocain. Die Latenzzeit des Etidocain ist kürzer im Vergleich zu Bupivacain. Dies trifft sowohl für den initialen Beginn als auch für die totale analgetische Latenzzeit zu ($p < 0,01$), (Tab. 3a, 2).

Tabelle 2: Die Latenzzeit der Analgesie, unterteilt in initialen Beginn und totaler Latenzzeit

	Initialer Beginn in Minuten				Totale Latenzzeit in Minuten			
	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	N	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	N
Bupivacain	10,6	3,48	1,30	16	14,6	5,64	1,41	16
Etidocain	6,9	2,40	0,642	14	13,3	4,87	1,30	14

2. Die Wirkungszeiten der Analgesie:

Beide Lokalanästhetika unterscheiden sich nicht in der Wirkungszeit ($p < 0,05$). Auch die Qualität der Analgesie war gleich. Die gesamten Wirkungszeiten verhielten sich für die beiden lokalanästhetischen Lösungen wie in Tab. 3 angegeben in Minuten:

Tabelle 3: Vergleich der analgetischen Wirkungszeit

	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	N
Bupivacain	286	52,5	13,1	16
Etidocain	304	58	15,5	14

Siehe auch Tab. 3a im Anhang.

3. Die Ausbreitung der Anaesthetie:

Bei den schon genannten Dosen war die Dauer der maximalen Ausbreitung gleich. Gleichsinnig verhielt sich auch die Gesamtdauer der Anaesthetie. Keine Unterschiede finden sich in der segmentalen Ausbreitung (Siehe Tab. 3a und Abb. 5 + 6).

In Tabelle 4 ist die Anzahl der blockierten Segmente festgehalten:

Tabelle 4:

	Thorak. Segmt.				Sacral Segmt.			
	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	N	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	N
Bupivacain	7,6	2,39	0,598	16	4,8	0,750	0,188	16
Etidocain	7,4	1,69	0,452	14	5,0	0	0	14

Siehe auch Abb. 6

4. Die Regression der Analgesie:

Die segmentale Regression der Analgesie verlief in beiden Gruppen gleich. Die volle Schmerzempfindlichkeit trat wieder ein wie in Tabelle 5 in Minuten angegeben:

Tabelle 5:

	Ende der max. Ab.				Gesamtdauer der Ab.			
	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	N	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	N
Bupivacain	192	51,9	13,0	16	389	52,5	13,1	16
Etidocain	195	53,6	14,3	14	304	58,0	15,0	14

Vergleiche Abb. 6

D. Die motorische Blockade

Vergleicht man die motorische Blockierung von Bupivacain und Etidocain, so ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Pharmaka. Im Vergleich zu Bupivacain ist die Latenzzeit von Etidocain kürzer.

Grad I ($p < 0,05$) (unpaariger T-test)

Grad II ($p < 0,05$) (unpaariger T-test).

Siehe Tab. 4a, 7a und 8a.

In Tabelle 6 ist der Grad der motorischen Blockierung in Minuten angegeben:

Tabelle 6:

	Grad I				Grad II				Grad III			
	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	N	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	N	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	N
Bupivacain	8,3	3,26	0,824	16	15,9	6,1	1,3	16	21,3	-	-	3
Etidocain	6,1	2,13	0,367	14	10,5	4,38	1,17	14	13,8	3,56	1,03	12

Die Wirkungszeiten der Motorblockade dauerte bei beiden Pharmaka über 210 Minuten. Wobei Etidocain insgesamt im Mittel etwas länger zu wirken scheint. Siehe auch hierzu Tabelle 4a, 7a und 8a sowie Abbildung 8.

Der Grad und die Intensität der Motorblockade sind bei beiden Lokalanästhetika unterschiedlich. In der Fähigkeit motorische Fasern zu blockieren ist Etidocain dem Bupivacain deutlich überlegen (siehe auch Abb. 7 + 8). In Tabelle 7 ist die unterschiedliche Häufigkeit der motorischen Blockierung 30 Minuten nach Anlage der Periduralanästhesie fixiert:

Tabelle 7:

Grad der Blockade	30 Minuten post Injektionem			
	0	I	II	III
Bupivacain	0	0	2	3
Etidocain	0	0	2	12

Die unterschiedliche Häufigkeit der motorischen Blockierung 30 Minuten post Injektionem ergibt im MANN-WHITNEY U-Test für Bupivacain einen Wert von 2,141 ($p < 0,03$) und für Etidocain einen solchen von 3,201 ($p < 0,001$), dazu siehe auch Tab. 5a. Wählt man drei verschiedene Zeitpunkte zum Vergleich, so ergibt sich statistisch folgendes:

Zum Zeitpunkt der Motorblockade Grad I ($p < 0,01$), zu dem von Grad II ($p < 0,05$) und 30 Minuten post Injektionem ($p < 0,001$). Siehe auch dazu Tab. 4a und 6a.

In Tabelle 8 ist die unterschiedliche Häufigkeit der motorischen Blockierung beider Substanzen während der gesamten Wirkungszeit deutlich zu erkennen:

Tabelle 8:

Grad	Bupivacain 0,5 %				Etidocain 1,0 %			
	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	N	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	N
I	213	50,4	12,6	16	255	57,2	15,3	14
II	151	50,0	13,4	14	214	50,6	13,5	14
III	139	-	-	3	170	49,8	14,4	12

Während der Regression der Motorblockade ist eine statistisch gesicherte Aussage nicht möglich. Bedingt durch die unterschiedliche Häufigkeit der motorischen Blockierung in beiden Gruppen, kann eine statistisch gesicherte Aussage während dieser Periode nicht erfolgen. Klinisch ergeben sich für beide Anaesthetika gleiche motorische Remissionszeiten, die nach 120 Min. beginnen und nach 240 Min. (im Mittel) enden. Dazu siehe auch Tab. 8 und Abb. 10.

IX. BEOBACHTETE NEBENWIRKUNGEN UND KOMPLIKATIONEN

Auf Nebenwirkungen oder Komplikationen wurde genau geachtet. Sie können lokal oder generalisiert auftreten. Lokale Reizungen oder Entzündungen an der Injektionsstelle wurden während und nach Applikation des Lokalanaesthetikums nicht beobachtet.

Allgemeine Komplikationen können durch die toxische Wirkung von Lokalanaesthetika auf verschiedene Organsysteme hervorgerufen werden. Klinisch werden diese in zwei Symptomenkreise eingeteilt. Einerseits sind Reaktionen des kardiovaskulären Systems, andererseits Reaktionen des zentralen Nervensystems zu erwarten (KILLIAN, 15).

In dieser klinischen Studie wurden Nebenwirkungen oder Komplikationen nicht beobachtet. Nur in zwei Fällen kam es kurzfristig zu einem Blutdruckabfall, der jedoch prompt behoben werden konnte. Auch bei den postoperativen Visiten am 2. und 5. Tag zeigten sich keine Auffälligkeiten, die in Zusammenhang mit der durchgeführten Anaesthesie standen.

X. DISKUSSION

Die für die Untersuchung angewandten Methoden, die Beurteilung der Ausbreitung der Analgesie durch Pinprick und die von BROMAGE beschriebenen Verfahren zur Prüfung der motorischen Blockade, zeigten sich für die klinische Untersuchung sehr brauchbar. Die Untersuchungsmethodik erlaubte sichere Vergleiche zwischen den Lokalanästhetika Bupivacain und Etidocain anzustellen. Vergleicht man beide Pharmaka in ihrer analgetischen Potenz, so ist ein Wirkungsunterschied bei Periduralanästhesie nicht zu beobachten. Die Ausbreitung und die Wirkungsdauer der Analgesie sind bei den verwendeten Volumina (Bupivacain : 0,98 ml /Segment und Etidocain 1,02 ml / Segment) und den Konzentrationen (Bupivacain 0,5 % und Etidocain 1,0 %) gleich.

Die Latenzzeiten für die Analgesie und die Motorik sind bei Etidocain im Vergleich zu Bupivacain signifikant kürzer. Diese Feststellung stimmt mit den Ergebnissen von BRI-DENBAUGH, LUND und ENGBERT sowie EDSTRÖM überein (4, 9, 17).

Bei der vergleichenden Wirkung der beiden Lokalanästhetika auf die motorische Blockierung ließ sich eine ausgeprägtere und schnellere Motorblockade nach Etidocain nachweisen. Auch diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen anderer Untersucher (4, 7, 13). Es ist hierbei zu diskutieren, ob die gewählten Konzentrationen 0,5 % für Bupivacain und 1,0 % für Etidocain wirklich als äquipotent zu bezeichnen sind. Andere Untersuchungen (SHARIFI-KÖPF, 22) zeigten, daß bei Bupivacain 0,5 % bzw. 0,75 % keine unterschiedlichen Wirkungszeiten der Analgesie zu beobachten sind, während die motorische Blockade bei 0,75 % Bupivacain stärker ist. Es müßten daher weitere Untersuchungen durchgeführt werden, in denen höhere Konzentrationen von Bupivacain mit Etidocain verglichen werden. Jedoch kann jetzt schon gesagt werden, daß Etidocain für Periduralanästhesien dann das Mittel der Wahl ist, wenn bei Eingriffen im unteren Abdominalbereich eine Muskelentspannung erforderlich ist. Inwieweit die kürzere Latenzzeit für die motorische Blockierung bei Etidocain im Vergleich zu Bupivacain klinisch eine Rolle spielt, soll hier nicht entschieden werden.

Nach Bupivacain und Etidocain waren während des operativen Eingriffes intravenöse analgetische und sedative Medikamente erforderlich, da einige Patienten über Schmerzen klagten, Tab. 9a + 10a. Es muß die Frage offen bleiben, ob im Einzelfall noch eine echte Algesie bestand oder nur psychogene Faktoren diese vortäuschten. Ganz im Vor-

dergrund standen Erwartungsängste ("die Betäubung könne nicht ausreichen") und Äußerungen des Unbehagens. Da während des operativen Eingriffes diese "Schmerzen" in beiden randomisierten Patientenkollektiven in recht unterschiedlicher Häufigkeit geäußert wurden, ist eine Aussage über eine medikamentbedingte Ursache schwierig. So äußerten mehr als die Hälfte der mit Etidocain behandelten Patienten Unbehagen, während das bei Bupivacain nur in ca. 6 % der Fälle vorkam.

Da in der Literatur (7, 8, 13) mehrfach geäußert wurde, daß Etidocain eine sogenannte "Spotty Analgesia" mit fehlender Blockierung einzelner Segmente nach Periduralanästhesie verursache, ist eine größere Untersuchungsserie notwendig und geplant, bei der speziell auf die sog. "missed segments" bei Periduralanaesthesien geachtet wird. Möglicherweise lassen sich hier dann klare Aussagen über eventuelle Unterschiede zwischen Etidocain und Bupivacain machen. Auch das neue Etidocain ist reif für die Klinik.

XI. ZUSAMMENFASSUNG

Im doppelten Blindversuch wurden Bupivacain 0,5 % und Etidocain 1,0 % (beide mit einem Zusatz von Adrenalin 1 : 200 000) bei Periduralanaesthesien verglichen.

Gemessen wurden sowohl Latenz-, Wirkungs- und Regressionszeiten der Analgesie als auch Intensität und Häufigkeit der motorischen Blockierungen. Für die Untersuchung wurden Patienten, die sich sämtlich Varizenextraktionen unterzogen, ausgewählt.

Beide Lokalanästhetika zählen zu den langwirkenden. Etidocain besitzt im Vergleich zu Bupivacain eine kürzere Latenzzeit. Keine Unterschiede bestehen bei Wirkungs- und Regressionszeiten sowie der analgetischen Potenz und Dauer. Bei Intensität und Häufigkeit der motorischen Blockade zeigte Etidocain eine deutliche Überlegenheit gegenüber Bupivacain.

XII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMS, H. J.: Morphologic Effects of Intrathecal Etidocaine and Tetracaine on the Rabbit Spinal Cord. *Anaesthesia and Analgesie*, Vol. 53, 6.
2. BRATTSAND, R.: Bestämning av lokalanalgetikas toxikologiska egenskaper i djurförsök och experiment på homo. *Nord. Med.* 78, 1554, 1967.
3. BRATTSAND, R.: LD₅₀-värden efter intrathecal Applikation. Intern rapport från AB Bofors Nobel-Pharmas forsknings-avdelning, Dezember 1966.
4. BRIDENBAUGH, P. O.,
MOORE, D. C.,
BRIDENBAUGH, L. D. et al.: Double blind comparison of W-19053 and Lidocain for peridural Anaesthesia. Boston, Massachusetts, American Society of Anaesthesiologist Meeting, 1972.
5. BROMAGE, P. R.: Spread of Analgesic Solutions in the Epidural Space and their Site of Action. A Statistic Study, *Br. J. Anaesth.* 34, 161, 1962.
6. BROMAGE, P. R. et al.: Quality of Epidural Blockade I.: Influence of Physical Factors *Br. J. Anaesth.* 36, 342, 1964.
7. BROMAGE, P. R.,
O' BRIEN, P. and
DUNFORD, L. A.: Etidocain a Clinical Evaluation for Regional Analgesie in Surgery. *Canad. Anaesth. Soc. J.*, Vol. 21, 6, 523-534, 1974.
8. BROMAGE, P. R.,
DATTA, S. and
DUNFORD, L. A.: Etidocain: An Evaluation in Epidural Analgesia for Obstetrics. *Anad. Anaesth. Soc. J.*
9. ENGBERG, G.,
M. H. son HOMDAHL and
EDSTRÖM, H. H.: A Comparison of the Local Anaesthetic Properties of Bupivacain and two new Long-Agents, HS 37 and Etidocaine, in Epidural Analgesia. *Acta anaesth. scand.* 18, 277-289, 1974
10. EKBLOM, H.,
WIDMAN, B.: A comparison of the properties of LAC 43, Prilocaine and Mepivacaine in extradural anaesthesia. *Acta anaesth. scand. Suppl.* 21, 33, 1966.
11. ERIKSON, E.: Atlas der Lokalanästhesie. Munksgaard
12. FREY, R.,
HÜGIN, W.,
MAYRHOFER, O.: Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und Intensivtherapie.

13. GALINDO, A.,
HERNANDEZ, J.,
BENAVIDES, O.,
ORTEGON, S.,
De MUNOZ,
and BONICA, J.J.:
Quality of Spinal Extradural Anaesthesia:
The Influence of Spinal Nerve Root Diameter.
Br.J. Anaesthesia 47, 41 - 47, 1975
14. GITSCHMANN, J.W.,
RADTKE, H.,
NOLTE, H.,
FRUHSTORFER, H. und
ZENZ, M.:
Vergleichende Untersuchungen über die Wir-
kungszeit und den Wirkungsgrad von Bupivacain
und dem neuen langwirkenden Lokalanästhetikum
Etidocain.
Anaesthesist 23, 438 - 442, 1974
15. JANZEN, R.:
Schmerz.
G. Thieme-Verlag, 1972
16. KILLIAN, H.:
Lehrbuch der Lokalanästhesie und Lokal-
anästhetika. 2. Auflage
17. LUND, P.C.,
CWICK, L.C.:
Etidocain - A new Long-acting Local Anaesthetic
Agent, a Clinical Evaluation.
Anaesthesia and Analgesia, Vol. 52, 3, 482
18. NIESEL, H.C.,
MÜNCH, I.:
Klinische Untersuchung über ein neues lang-
wirkendes Lokalanästhetikum Etidocain.
Anaesthesist 23, 10, 1974
19. NOLTE, H.,
MEYER, J.:
Regionale Anaesthesie mit dem Langzeitanaethe-
tikum Bupivacain.
Internationales Symposium am 31. Jan. 1970,
Bad Oeynhausen.
G. Thieme, Stuttgart, 1971
20. NOLTE, H.:
Persönliche Mitteilung.
21. SCOTT, D.B.:
Comparative subjective and objective signs of
Lokal Anaesthetic. Toxicity following intra-
venous Administration of Duranest and Bupivacain.
Br.J. Anaesthesia 47, 56, 1975
22. SHARIFI-KÖPF, B.:
Persönliche Mitteilung.
23. WENCKER, K.H.,
NOLTE, H. und
FRUHSTORFER, H.:
Brachial Plexus Blockade for Evaluation of
Local Anesthetics.
Vortrag am 3.9.1974 in Edinburgh

XIII. ANHANG

Patient	Geschlecht	Alter	Gewicht	Größe
U B	F	40	59	162
E W	F	47	67	169
F M	F	56	75	160
H K	F	52	62	162
S E	F	36	69	161
H J B	M	25	82	175
L H	F	57	73	164
E B	F	59	75	170
C K	F	33	71	165
H I	F	48	61	168
A S	F	35	74	168
M W	M	35	92	182
K K	M	54	110	184
M L N	F	46	72	156
M F	M	39	77	179
B F	F	33	55	163
$\bar{x}$	4M/12F	43,4	73,4	168
s		10,3	13,4	8,19
$s_{\bar{x}}$		2,58	3,34	2,05
n		16	16	16

Tabelle 1a: Verteilung der Patienten bezogen auf Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe im Bupivacain-Kollektiv

$\bar{x}$: Mittelwert

s : Standardabweichung

$s_{\bar{x}}$: Standardabweichung des Mittelwertes

Patient	Geschlecht	Alter	Gewicht	Größe
G U	M	48	76	173
CWD	M	36	96	172
G W	M	47	74	174
E M	M	35	82	176
H W	M	45	99	172
H M	F	60	65	165
H R	M	26	83	175
I B	F	27	61	172
M B	F	34	72	155
E B	M	53	84	174
M H	F	41	57	158
HHW	M	44	84	177
R F	F	48	67	153
E S	F	59	66	162
$\bar{x}$	8M/6F	43,1	76,1	168
s		10,6	12,6	8,21
$s_{\bar{x}}$		2,83	3,36	3,19
n		14	14	14

Tabelle 2a: Verteilung der Patienten bezogen auf Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe im Etidocain-Kollektiv

$\bar{x}$: Mittelwert

s : Standardabweichung

$s_{\bar{x}}$: Standardabweichung des Mittelwertes

E = Etidocain 1 % + Adr.

B = Bupivacain 0,5 % + Adr.

	Beginn der Analgesie		Totale Analgesie		Maximale Dauer und Ausbreitung		Gesamt Dauer		Obere Segmente		Untere Segmente	
	E	B	E	B	E	B	E	B	E	B	E	B
Mittelwert	6,9	10,6	13,3	14,6	195	192	304	286	TH 7,4	TH 7,6	S 5,0	S 4,8
S. A.	2,40	3,48	4,87	5,64	53,6	51,9	58,0	52,5	1,69	2,39	0	0,750
M. S. A.	0,642	1,30	1,30	1,41	14,3	13,0	15,5	13,1	0,452	0,598	0	0,188
n	14	16	14	16	14	16	14	16	14	16	14	16

Tab. 3a: Latenz, Dauer und segmentale Ausbreitung der Analgesie nach Peridural-Anaesthesie

E: Etidocain, B: Bupivacain

S.A.: Standardabweichung

M.S.A.: Standardabweichung d. Mittelwerts

n: Anzahl der Fälle

E = Etidocain 1 % + Adr.

B = Bupivacain 0,5 % + Adr.

Grade	I		II		III		I		II		III	
	E	B	E	B	E	B	E	B	E	B	E	B
Mittelwert	6,1	8,3	10,5	15,9	13,8	21,3	255	213	214	151	170	139
S. A.	2,13	3,26	4,38	6,10	3,56	-	57,2	50,4	50,6	50,0	49,8	-
Mittlere Stand. Abw.	0,267	0,814	1,17	1,63	1,03	-	15,3	12,6	13,5	13,4	14,4	-
n	14	16	14	14	12	3	14	16	14	14	12	3
Häufigkeit	14 / 14	16 / 16	14 / 14	14 / 16	12 / 14	3 / 16	14 / 14	16 / 16	14 / 14	14 / 16	12 / 14	3 / 16
Latenz							Dauer					

Tab. 4a: Latenz, Dauer und Grad der Motorblockade nach Peridural-Anaesthesie

E: Etidocain, B: Bupivacain

S.A.: Standardabweichung

n: Anzahl der Fälle

	30 Min. nach Injektion				z.Z. der Regression 2 Seg.			
	0	1	2	3	0	1	2	3
Bupivacain	0	2	11	3	4	9	3	0
Etidocain	0	0	2	12	1	5	6	2

Tab. 5a: Die Häufigkeit unterschiedlicher motorischer Blockierungen 30 Min. nach der Injektion und zum Zeitpunkt der Remission von zwei oberen Dermatomen.

Im MANN-WHITNEY U-Test ergibt sich für Bupivacain ein Wert von 2,141 ($p = 0,03$) und für die zweite Substanz ein solcher von 3,201 ($p = 0,001$).

Bupivacain					Etidocain				
Patient	30 Min.n.Inj. Regr.v.2 Segm.				Patient	30 Min.n.Inj. Regr.v.2 Segm.			
	L	R	L	R		L	R	L	R
U B	3	3	2	2	G U	2	2	2	2
E W	3	3	2	2	C W D	3	3	1	1
F M	2	2	0	0	G W	2	2	2	2
H K	1	1	0	0	E M	3	3	2	2
S E	2	2	1	1	H W	3	3	3	3
H J B	2	2	1	1	H M	3	3	1	1
L H	1	1	0	0	H R	3	3	1	1
E B	2	2	1	1	I B	3	3	2	2
C K	2	2	1	1	M B	3	3	0	0
H I	2	2	1	1	E B	3	3	2	2
A S	2	2	1	1	M H	3	3	3	3
M W	2	2	1	1	H H W	3	3	1	1
K K	2	2	1	1	R F	3	3	2	2
M L N	2	2	1	1	E S	3	3	1	1
M F	2	2	0	0					
D F	3	3	2	2					

Tab. 6a: Grad der motorischen Blockierung 30 Min. nach der Injektion und zum Zeitpunkt der Remission von zwei oberen Segmenten.

L: links R: rechts

Patient	Latenzzeit			Wirkungszeit		
	1	2	3	1	2	3
U B	6	12	22	219	168	83
E W	4	10	14	236	200	151
F M	12	26	-	213	124	-
H K	10	-	-	125	-	-
S E	10	16	-	134	185	-
HJB	12	18	-	273	192	-
L H	14	-	-	211	-	-
E B	4	14	-	212	136	-
C K	4	10	-	266	185	-
H I	6	14	-	189	116	-
A S	8	22	-	172	113	-
M W	10	16	-	230	119	-
K K	10	28	-	185	137	-
MLN	4	8	-	146	62	-
M F	10	18	-	215	117	-
B F	8	10	28	277	260	182
MW	8,3	15,9	21,3	213	151	139
SA	3,26	6,10	-	50,4	50,0	-
D	0,814	1,63	-	12,6	13,4	-
N	16	14	3	16	14	3
Frequenz	15/16	14/16	3/16	16/16	14/16	3/16

Tab. 7a: Latenz-, Wirkungszeit und Häufigkeit der unterschiedlichen Motorblockade im Bupivacain-Kollektiv

- 1 = Grad I der motorischen Blockierung
 2 = Grad II der motorischen Blockierung
 3 = Grad III der motorischen Blockierung

Patient	Latenzzeit			Wirkungszeit		
	1	2	3	1	2	3
G U	10	24	-	200	141	-
CWD	6	8	16	189	127	76
GW	6	12	-	354	288	-
E M	8	12	18	262	228	192
HW	6	10	18	264	260	207
H M	4	8	8	206	187	172
H R	8/10 ⁺	10/12 ⁺	10/18 ⁺	292/290 ⁺	215/213 ⁺	185/167 ⁺
I B	6	12	12	309	228	198
M B	4	6	20	206	189	130
E B	6	10	12	354	290	258
M H	5	10	12	250	245	213
HHW	2	6	10	283	249	155
R F	5	8	14	190	267	106
E S	8	10	12	217	185	153
MW	6,1	10,5	13,8	255	214	170
SA	2,13	4,38	3,56	57,2	50,6	49,8
$\bar{D}$	0,267	1,17	1,03	15,3	13,5	14,4
N	14	14	12	14	14	12
Frequenz	14/14	14/14	12/14	14/14	14/14	12/14

Tab. 8a: Latenz-, Wirkungszeit und Häufigkeit der unterschiedlichen Motorblockade im Etidocain-Kollektiv

- 1 = Grad I der motorischen Blockierung
2 = Grad II der motorischen Blockierung
3 = Grad III der motorischen Blockierung

Patient	Min. nach Injektion	Allgemeine Beobachtungen	Therapie
G U	160	Schmerzen	T
CWD	35	Zittern	D
	40, 45	RR-Abfall	AK
	80	Schmerzen	T
G W	90	brennende Schmerzen li. Bein	-
	120	brennende Schmerzen re. Bein	-
E M	130	brennende Schmerzen bd. Beine	T
H W	-	Keine	-
H M	-	Keine	-
H R	125, 160	Schmerzen	T
L B	20, 25	Zittern	D
	140, 200	Zittern	D
	50, 65	Schmerzen beim Stripping	T
M B	25, 30	Zittern	D
E B	20	Zittern	D
M H	5, 10, 13, 25	Zittern	D
HHW	-	Keine	-
R F	-	Keine	-
E S	25	Zittern	D
	58	brennender Schmerz im re. Bein	

Tab. 9a: Allgemeine Beobachtungen in der Bupivacain-Gruppe

(D = Diazepam, A = Atropin, AK = Akrinor^R, T = Thalamonal^R)

Patient	Min. nach Injektion	Allgemeine Beobachtungen	Therapie
U B	5, 15, 30, 35	Zittern	D
E W	25	Bradycardie	A
	30	RR-Abfall	AK
	180	Schmerzen (S 1 + S 2)	D
F M	-	Keine	-
H K	-	Keine	-
S E	15, 35, 40	Zittern	D
HJB	15, 45	Zittern	D
L H	-	Keine	-
E B	35	Schmerzen (L 1 + L 2)	T
C K	85, 95, 195	Zittern	D
H I	-	Keine	-
A S	25, 35	Zittern	D
M W	20, 30	Zittern	D
K K	-	Keine	-
MLN	-	Keine	-
M F	60	Zittern	D
B F	25	Zittern	D

Tab. 10a: Allgemeine Beobachtungen in der Etidocain-Gruppe

(D = Diazepam, A = Atropin, AK = Akrinor^R, T = Thalamonal^R)

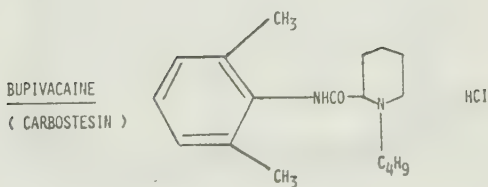
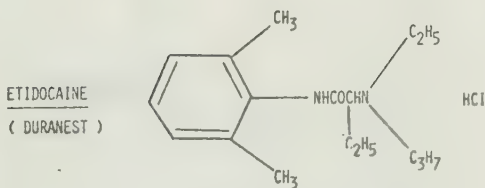
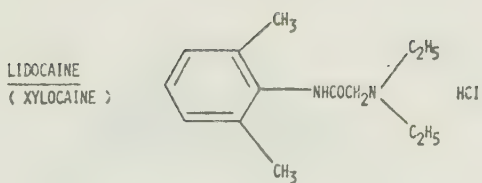


Abb. 1: Strukturformelvergleiche der drei Lokalanästhetika Lidocain, Etidocain und Bupivacain

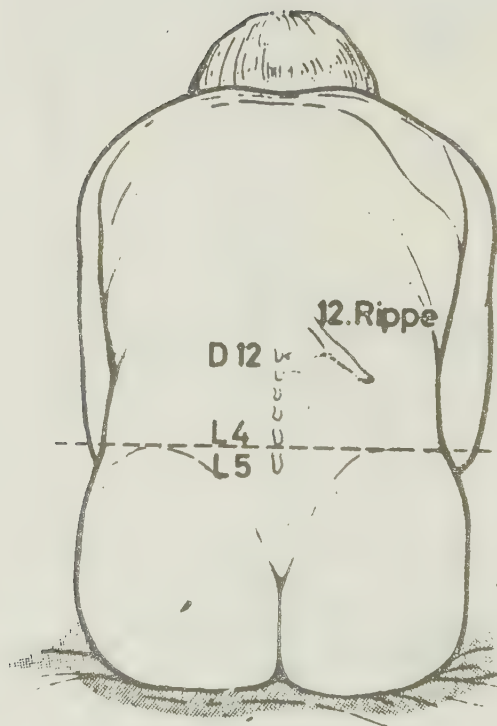


Abb. 2: Topographische Markierungen zur genauen Lokalisation des Applikationsortes ($L_3 - L_4$) (nach KILLIAN, 16)

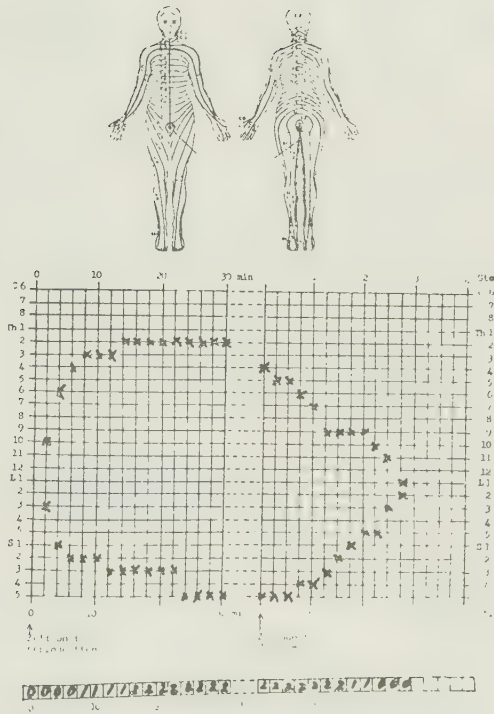


Abb. 3: Schema zur Darstellung der segmentalen Ausbreitung der Analgesie und zum festhalten der Intensität der motorischen Blockierung in der Zeit nach Injektionsbeginn (nach WIDMANN und ECKBLOM)

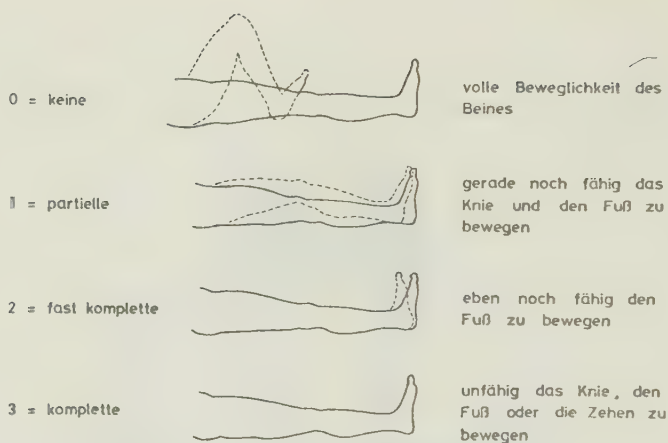


Abb. 4: Prüfung der Intensität der Motorblockade

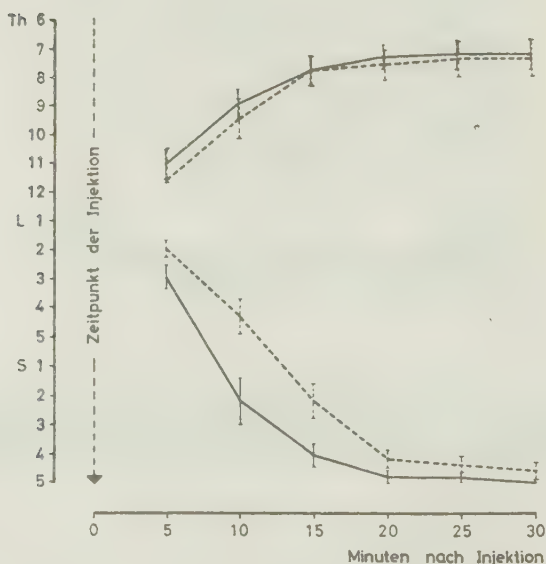


Abb. 5: Segmentale Ausbreitung der Analgesie nach Peridural-Anaesthetie

----- = Etidocain 1 % + Adrenalin (n = 14) 1,02 ml / Segm.
 ————— = Bupivacain 0,5 % + Adrenalin (n = 16) 0,98 ml / Segm.

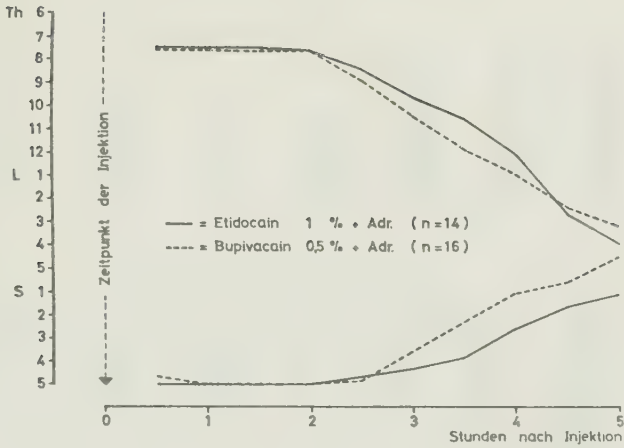


Abb. 6: Dauer und Ausbreitung der Analgesie nach Peridural-Anaesthetie

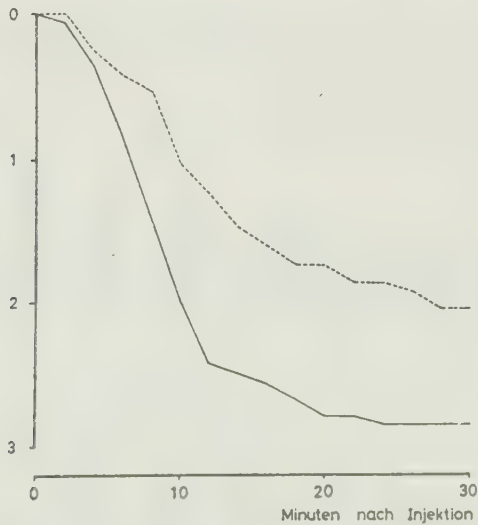


Abb. 7: Grad der Motorblockade während der ersten 30 Minuten nach Anlage der Peridural-Anaesthetie

----- = Etidocain 1 % + Adrenalin (n = 14)
————— = Bupivacain 0,5 % + Adrenalin (n = 16)

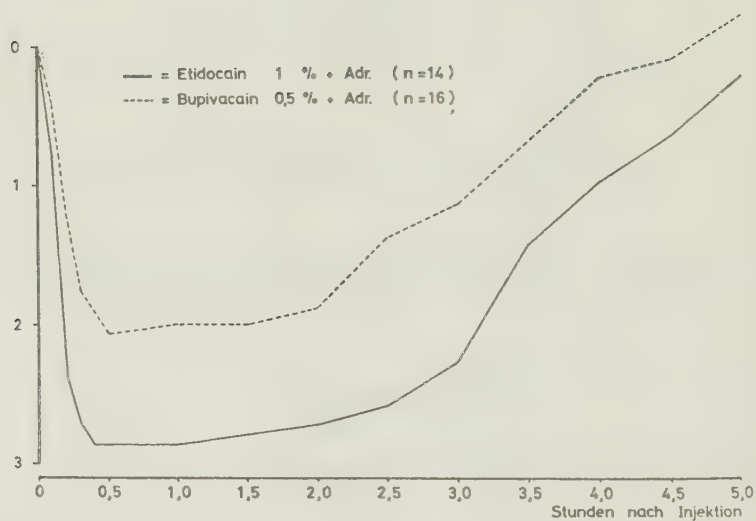


Abb. 8: Grad der Motorblockade während Peridural-Anaesthesie

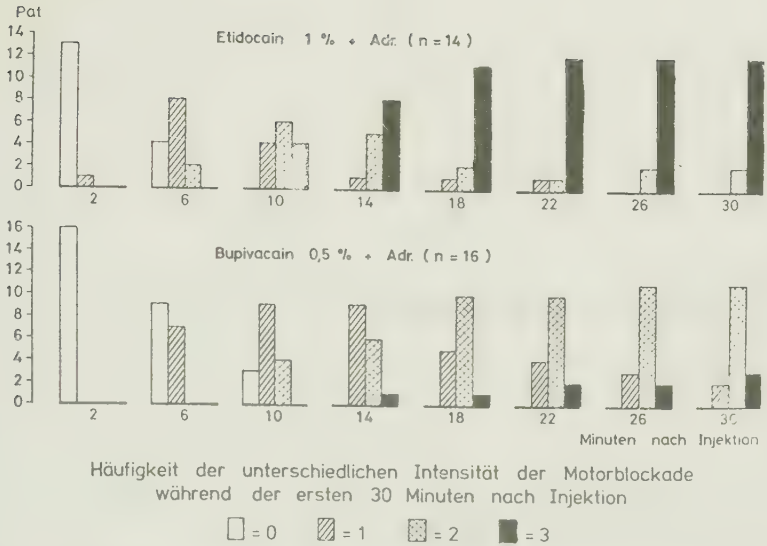


Abb. 9: Unterschiedliche Häufigkeit der motorischen Blockierung von Etidocain oder Bupivacain während der ersten 30 Minuten post injektionem

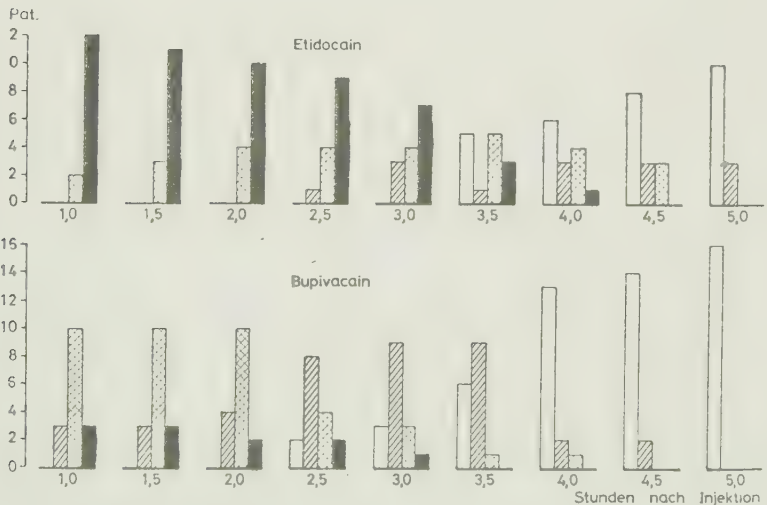


Abb. 10: Häufigkeit der unterschiedlichen Intensität der Motorblockade 1 - 5 Stunden nach Anlage der Peridural-Anaesthesia

Für die Überlassung des Themas und die stete freundliche Unterstützung sei Herrn Prof. Dr. H. Nolte aufrecht gedankt.

Mein Dank gilt ferner Herrn Apotheker Håkan Edström (Fa. ASTRA), der mir die statistische Auswertung in Schweden ermöglichte.

Zu Dank verpflichtet bin ich ferner Herrn Dr. Scheid, vom Institut für Medizinische Dokumentation und Statistik Mainz, der in großzügiger beratender Funktion tätig wurde.

LEBENS LAUF

Am 1.9.1939 wurde ich, Jost W. Gitschmann, als Zwillingssohn und viertes Kind des Frauenarztes Dr. Walter Gitschmann und seiner Ehefrau Gertrud Gitschmann, geb. Ehrhardt, in Freiberg in Sachsen geboren. Hier besuchte ich auch die Grundschule fünf Jahre.

Die elterliche Familie übersiedelte 1950 nach West-Berlin. Hier erlangte ich auf der Friedrich-Ebert-Schule, einem naturwissenschaftlichen Gymnasium, am 6.3.1958 das Abitur.

Geleitet vom ärztlichen Vorbild meiner Eltern, begann ich noch im gleichen Jahr das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin. Am 8.5.1965 bestand ich das Medizinische Staatsexamen. Es folgte eine zweijährige Medizinalassistentenzeit, während der ich Röntgenologie, innere Medizin, Chirurgie und Pädiatrie durchlief. Eine dreivierteljährige Weiterbildung in der Dermatologie schloß sich an. Danach war ich für ein weiteres halbes Jahr in der Pädiatrie tätig. Die Weiterbildung zum Facharzt für Anaesthesie und Wiederbelebung begann ich am 15.8.1969 in Cuxhaven. Hier war ich bis zum 31.8.1972 tätig. Vom 15.9.1971 bis 31.4.1974 war ich Assistenzarzt am Institut für Anaesthesiologie in Minden.

Die Anerkennung zum Facharzt erhielt ich am 8.3.1974 in Westfalen-Lippe.

Ein Studienaufenthalt an der Universität von Linköping vom 1.5. bis 31.10.1974 schloß sich an.

Seit dem 1.11.1974 bin ich Oberarzt am Institut für Anaesthesiologie des Zweckverbandes Stadt- und Kreiskrankenhaus, Minden/Westf.

